

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 6 月 20 日 (20.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/48104 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 209/08, 209/10, 209/12, 209/18, 209/42, C07B 61/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10969
- (22) 国際出願日: 2001 年 12 月 14 日 (14.12.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2000-380013
2000 年 12 月 14 日 (14.12.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白井泰男 (SHIRAI, Yasuo) [JP/JP]. 宇都宮朋久 (UTSUNOMIYA, Tomohisa) [JP/JP]. 田中規生 (TANAKA, Norio) [JP/JP]; 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 萁 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 萁特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING INDOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: インドール誘導体の製造方法

(57) Abstract: A method for producing a novel indole derivative, characterized in that it comprises cyclizing a β -nitrostyrene derivative having no substituent at least one ortho position under a reducing condition. The cyclization is preferably carried out by the use of a metal catalyst containing a Group VIII atom of the periodic table in a carbon monoxide containing atmosphere.

(57) 要約:

少なくとも一方のオルト位が未置換の β -ニトロスチレン誘導体を、還元条件下で環化することを特徴とする新規なインドール誘導体の製造方法を提供する。該方法において、還元条件は、好ましくは一酸化炭素含有ガス雰囲気下、周期表の第VIII族原子を含む金属触媒を用いて達成される。

WO 02/48104 A1

明細書

インドール誘導体の製造方法

技術分野

本発明は、インドール誘導体を製造する新規な方法に関する。

背景技術

インドール誘導体は、例えば特開 2001-187786 等に記載されている医薬品等の生理活性を有する化合物のようなファインケミカルズの間体として有用な化合物群であり、従来から天然物由来のものを含み多くの種類が知られている。そしてインドール誘導体の製造方法として、例えば以下のものが代表的に知られている。

- (1) α 、 ω -ジニトロスチレン誘導体を触媒還元条件下で環化してインドールを得る方法 (J. O. C.、38 巻、3004 頁、1973 年)
- (2) α -ニトロスチレン誘導体を 3 価のリンを用いて還元してインドールを得る方法 (J. O. C.、30 巻、3604 頁、1965 年)
- (3) α -ニトロスチレン誘導体を一酸化炭素存在下でロジウム等の遷移金属触媒を用いて還元的に環化してインドールを得る方法 (J. C. S. Chem. Commun.、82 頁、1981 年および J. O. C.、59 巻、3375 頁、1994 年)
- (4) α -アリルアニリンをパラジウム触媒を用いて環化してインドールを得る方法 (J. Am. Chem. Soc.、98 巻、2674 頁、1976 年)
- (5) α -メチルアセトアニリドをナトリウムアミド等の強塩基存在下で高温で処理してインドールを得る方法 (Org. Synthesis. Coll.、3 巻、597 頁、1955 年)
- (6) アニリンを銀系触媒の存在下でエチレングリコールと反応させてインドールを得る方法 (ヨーロッパ特許 (EP) 69242 号公報)
- (7) アルキルアニリン誘導体をシリカ、アルミナ等の固体触媒を用いて反応させてインドールを得る方法 (ハンガリー特許 16696 号公報、1979 年)

(8) β -アジドスチレン、アジリン誘導体等を高温で処理してインドールを得る方法 (Tetrahedron. Lett., 3499頁、1968年; Chem. Commun., 1565頁、1970年等)

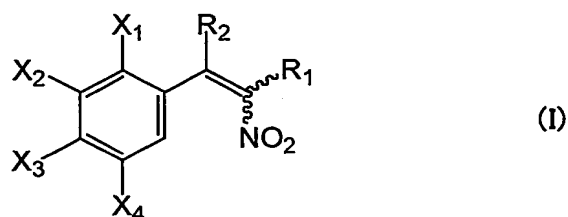
本発明の目的は、従来知られている製造方法よりも汎用性が高いインドール誘導体の新規な製造方法を提供することにある。

発明の開示

本発明者等は、上記課題を解決すべくインドール誘導体の新規な合成経路を徹底的に精査した。その結果、種々の手段により容易に合成可能なβ-ニトロスチレン誘導体を、還元条件下、例えば一酸化炭素含有ガス雰囲気下で周期表の第Ⅷ族原子を含む金属触媒を用いて処理することにより、良好な収率で目的とするインドール誘導体が見出され、本発明を完成させた。

即ち、本発明は、

第1観点として、少なくとも一方のオルト位が未置換のβ-ニトロスチレン誘導体を、還元条件下で環化することを特徴とする、インドール誘導体の製造方法、
第2観点として、次式(I)



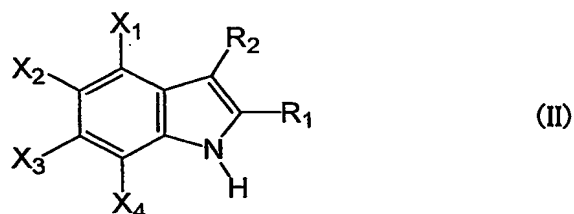
[式中、

R₁およびR₂は、各々独立して水素原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、または同一または相異なった1以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を表し、

該置換基は、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択され、そして

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、各々独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、

メチル基またはメトキシ基を表す。] で表される β -ニトロスチレン誘導体を、還元条件下で環化することを特徴とする、次式 (II)



[式中、 R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、上記で定義されたものを表す。]
で表されるインドール誘導体の製造方法、

第3観点として、前記式中、 X_2 および X_4 は水素原子を表すことを特徴とする、
第2観点到記載のインドール誘導体の製造方法、

第4観点として、前記環化は、一酸化炭素含有ガス雰囲気下、周期表の第VIII族原子を含む金属触媒を用いて行われることを特徴とする、第1観点ないし第3観
点のうちのいずれか一つに記載のインドール誘導体の製造方法、

第5観点として、前記第VIII族原子は、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、
ロジウム、パラジウムおよび白金からなる群より選択されることを特徴とする、
第4観点到記載のインドール誘導体の製造方法、

第6観点として、前記第VIII族原子は、鉄、コバルト、ルテニウムおよびロジウ
ムからなる群より選択されることを特徴とする、第5観点到記載のインドール誘
導体の製造方法、

第7観点として、前記金属触媒は錯体触媒であることを特徴とする、第4観点
ないし第6観点的うちのいずれか一つに記載のインドール誘導体の製造方法、そ
して

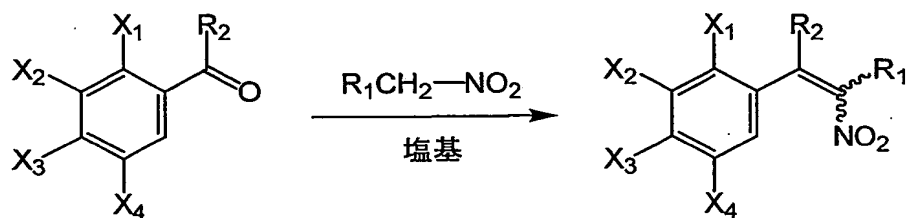
第8観点として、前記金属触媒に加えて、配位子を添加することを特徴とする、
第4観点ないし第7観点的うちのいずれか一つに記載のインドール誘導体の製造
方法

に関する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のインドール誘導体の製造方法において用いる β -ニトロスチレン誘導体は、J. Chem. Soc.、3531頁、1954年；J. Org. Chem.、15巻、8頁、1950年または Bull. Soc. Chim. Fr.、884頁、1949年等に記載された方法に従い、例えば下記のスキーム1に示すように、比較的安価に入手可能な対応する芳香族カルボニル化合物とニトロアルカン類とを塩基存在下で反応させることにより容易に得ることができる。



前記 β -ニトロスチレン誘導体は、通常 E-体および Z-体の立体異性体の混合物として得られる場合が多いが、精製により一方の立体異性体を単離することが可能である。しかしながら、本発明のインドール誘導体の製造方法は、開始材料として純粋な化合物および混合物のいずれを用いても、同じ目的とするインドール誘導体を得られる。従って本明細書中では、 β -ニトロスチレン誘導体について特に立体異性を区別せずに表記し、純粋な化合物および混合物のいずれも本発明の製造方法の開始材料であるとする。

前記式 (I) で表される β -ニトロスチレン誘導体および前記式 (II) で表されるインドール誘導体中の置換基 R_1 および R_2 は、各々独立して水素原子または炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基を表す。

前記炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基は、直鎖、分岐および環状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-アミル基、s-アミル基、t-アミル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

前記炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカル

ボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*s*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

置換されてもよいフェニル基としては、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、4-メチル-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、3-ブロモ-5-メチルフェニル基、2-メチル-5-フルオロフェニル基および2-クロロ-3-シアノフェニル基等が挙げられる。

開始材料の入手可能性や合成の容易さを考慮する場合、 R_1 および R_2 は好ましくは、各々独立して水素原子、メチル基またはエチル基を表し、特に水素原子またはメチル基を表す。

置換基 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、各々独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基を表す。置換ベンゼン誘導体の入手可能性および合成の容易さを考慮する場合、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は好ましくは、水素原子、フッ素原子または塩素原子を表し、また特に水素原子またはフッ素原子を表す。

また本発明の環化反応の主旨および有用性から、 X_2 および X_4 の双方が水素原子または同一の置換基を表す場合には、 X_1 が水素原子を表す場合でも、環化生成物の構造が一義的に決定されるため、目的とするインドール誘導体がこの置換基の組み合わせにより表記される化合物である場合が特に好ましい。

本発明のインドール誘導体の製造方法における環化は、水素ガスを用いて行う方法、亜リン酸トリエステルを用いて行う等で行うことができるが、好ましいのは一酸化炭素雰囲気または一酸化炭素含有ガス雰囲気下で行う方法である。そして特に好ましくは、前記環化は一酸化炭素含有ガス雰囲気下で周期表の第Ⅷ族原子を含む金属触媒を用いて行われる。なお亜リン酸トリエステルを用いる場合には、触媒は必ずしも必要でない。

本発明の環化に用いる金属触媒は、なかんずく鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウムおよび白金からなる群より選択される第Ⅷ族原子を含む。該金属触媒の例を以下に示す。

鉄触媒としては、ラネー鉄、ペンタカルボニル鉄、エニアカルボニル二鉄、ドデカルボニル三鉄、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）鉄、テトラカルボニル（トリフェニルホスフィン）鉄、トリカルボニルビス（トリフェニルホスフィン）鉄、シクロペンタジエニルジカルボニル鉄ナトリウム、シクロペンタジエニルジカルボニル鉄ダイマー、ペンタメチルシクロペンタジエニルジカルボニル鉄ダイマー、シクロペンタジエントリカルボニル鉄、シクロヘキサジエントリカルボニル鉄、ブタジエントリカルボニル鉄、テトラカルボニル鉄酸ナトリウム、ビス（シクロペンタジエニル）鉄〔フェロセン〕、ビス（テトラメチルシクロペンタジエニル）鉄、ビス（メチルシクロペンタジエニル）鉄〔1, 1'-ジメチルフェロセン〕、アセチルフェロセン、アセチルアセトナト鉄等の錯体触媒、酢酸鉄、塩化鉄、臭化鉄等の塩類等が挙げられる。

コバルト触媒としては、ラネーコバルト、オクタカルボニルニコバルト、ドデカルボニルニコバルト、ヒドリドテトラカルボニルコバルト、シクロペンタジエニルジカルボニルコバルト、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）コバルト、コバルトセン等の錯体触媒が挙げられる。

ニッケル触媒としては、ラネーニッケル、ニッケル担持シリカ、ニッケル担持アルミナ、ニッケル担持炭素等の担持触媒、テトラカルボニルニッケル、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル、テトラキス（トリフェニルホスファイト）ニッケル等の錯体触媒、塩化ニッケル、酸化ニッケル等が挙げられる。

ルテニウム触媒としては、ルテニウム担持シリカ、ルテニウム担持アルミナ、ルテニウム担持炭素等の担持触媒、ペンタカルボニルルテニウム、ドデカカルボニルルテニウム、テトラヒドリドドデカカルボニル四ルテニウム、ジヒドリド（二窒素）トリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、ジカルボニルトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、テトラカルボニル（トリメチルホスフィット）ルテニウム、ペンタキス（トリメチルホスフィット）ルテニウム、トリス（アセチルアセトナト）ルテニウム、ジアセタトジカルボニルビス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、ジクロロビス（クロロトリカルボニル）ルテニウム、カルボニルクロロヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、テトラヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、アセタトヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、ジクロロビス（アセトニトリル）ビス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、ルテノセン、ビス（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ルテニウム、ジクロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ルテニウム、クロロ（シクロペンタジエニル）ビス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、ヒドリド（シクロペンタジエニル）ビス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、クロロカルボニル（シクロペンタジエニル）ルテニウム、ヒドリド（シクロペンタジエニル）（1, 5-シクロオクタジエン）ルテニウム、クロロ（シクロペンタジエニル）（1, 5-シクロオクタジエン）ルテニウム、ジヒドリドテトラキス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、シクロオクタトリエン（シクロオクタジエン）ルテニウム、クロロヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、トリカルボニルビス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム、トリカルボニル（シクロオクタテトラエン）ルテニウム、トリカルボニル（1, 5-シクロオクタジエン）ルテニウム、ジクロロトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム等の錯体触媒、塩化ルテニウム、酸化ルテニウム、ルテニウムブラック等が挙げられる。

パラジウム触媒としては、ラネーパラジウム、パラジウム担持シリカ、パラジウム担持アルミナ、パラジウム担持炭素、パラジウム担持硫酸バリウム、パラジウム担持ゼオライト、パラジウム担持シリカ・アルミナ等の担持触媒、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリメチルホスフ

イン) パラジウム、ジクロロビス (トリブチルホスフィン) パラジウム、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム、テトラキス (トリエチルホスファイト) パラジウム、ビス (シクロオクター-1, 5-ジエン) パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジカルボニルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、カルボニルトリス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム、ジクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) パラジウム等の錯体触媒、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、酸化パラジウム等が挙げられる。

ロジウム触媒としては、ロジウム担持シリカ、ロジウム担持アルミナ、ロジウム担持炭素等の担持触媒、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム、ヘキサデカカルボニル六ロジウム、ドデカカルボニル四ロジウム、ジクロロテトラカルボニル二ロジウム、ヒドリドテトラカルボニルロジウム、ヒドリドカルボニルトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム、ヒドリドテトラキス (トリフェニルホスフィン) ロジウム、ジクロロビス (シクロオクタジエン) ニロジウム、ジカルボニル (ペンタメチルシクロペンタジエニル) ロジウム、シクロペンタジエニルビス (トリフェニルホスフィン) ロジウム、ジクロロテトラキス (アリル) ニロジウム等の錯体触媒、塩化ロジウム、酸化ロジウム等が挙げられる。

白金触媒としては、白金担持シリカ、白金担持アルミナ、白金担持炭素等の担持触媒、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) 白金、ジクロロビス (トリメチルホスフィン) 白金、ジクロロビス (トリブチルホスフィン) 白金、テトラキス (トリフェニルホスフィン) 白金、テトラキス (トリエチルホスファイト) 白金、トリス (トリフェニルホスフィン) 白金、ジカルボニルビス (トリフェニルホスフィン) 白金、カルボニルトリス (トリフェニルホスフィン) 白金、cis-ビス (ベンゾニトリル) ジクロロ白金、ビス (1, 5-シクロオクタジエン) 白金等の錯体触媒、塩化白金、酸化白金 [アダムス触媒]、白金ブラック等が挙げられる。

これらの中で、鉄、コバルト、ルテニウムおよびロジウムからなる群より選択される第Ⅷ族原子を含む金属触媒が好ましく、また触媒形態としては錯体触媒が好適に使用できる。さらに、前記金属触媒は単独でまたは組み合わせて使用するこ

とができる。

前記金属触媒の使用量は、前記式 (I) で表される β -ニトロスチレン誘導体に基づいて、通常 0.0001~20 モル% の範囲、好ましくは 0.001~10 モル% の範囲が好ましい。

前記金属触媒に加え、必要に応じて配位子を添加することもできる。配位子としては例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリス (パラトリル) ホスフィン、トリス (2,6-ジメチルフェニル) ホスフィン、ジフェニルホスフィノベンゼン-3-スルホン酸ナトリウム、ビス (3-スルホナートフェニル) ホスフィノベンゼンナトリウム塩、1,2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、1,4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン、トリス (3-スルホナートフェニル) ホスフィンナトリウム塩等の単座および多座の3級ホスフィン類、トリエチルホスファイト、トリブチルホスファイト、トリフェニルホスファイト、トリス (2,6-ジメチルフェニル) ホスファイト等の亜リン酸エステル類、トリフェニルメチルホスホニウムヨージド、トリフェニルメチルホスホニウムブロミド、トリフェニルメチルホスホニウムクロライド、トリフェニルアリルホスホニウムヨージド、トリフェニルアリルホスホニウムブロミド、トリフェニルアリルホスホニウムクロライド、テトラフェニルホスホニウムヨージド、テトラフェニルホスホニウムブロミド、テトラフェニルホスホニウムクロライド等のホスホニウム塩類、リン酸トリフェニル、リン酸トリメチル、リン酸トリエチル、リン酸トリアリル等のリン酸エステル類、ベンゾニトリル、アセトニトリル等のニトリル類、アセチルアセトン等のケトン類、シクロペンタジエン、ペンタメチルシクロペンタジエン、1,5-シクロオクタジエン等のジエン類、ピリジン、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリン、2,2-ビピリジル、ターピリジン、1,10-フェナントロリン、8-ヒドロキシキノリン、ビスオキサゾリニルピリジン (Pybox)、1,4-ジメチルピラゾール、1,3,5-トリメチルピラゾール、ピリミジン、ピラジン等の含窒素複素環系配位子、マレイン酸ジメチルエステル、フマル酸ジメチルエステル、フェニルアセチレン、ジフェニルアセチレン等のパイ酸系配位子、反応雰囲気ガスである一酸化

炭素等が挙げられる。

前記配位子の使用量は、前記金属触媒に基づいて、通常0.1～10000モル%の範囲、好ましくは1～5000モル%の範囲が好ましい。

本発明の環化に用いる一酸化炭素含有ガスは、一酸化炭素ガスまたは一酸化炭素を含むガスであることができ、その一酸化炭素分圧は0.001～50MPa、工業的には0.01～20MPaが好ましい。またその全圧は、一酸化炭素分圧が保持される限り自由に選択可能であるが、0.01～50MPa、特に0.05～30MPaが好ましい。また一酸化炭素含有ガスの希釈ガスとしては、反応に直接関与しないものであれば種々のガスを用いることができ、例えば窒素、アルゴン、ヘリウム等の不活性ガスが一般的に使用され、さらに二酸化炭素等の反応系に共存しても問題ないガスもまた使用可能である。

本発明の環化は、反応に用いる各成分の分散・混合を促進して反応を促進するために、溶媒で希釈して行うことが好ましい。該溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に制限は無く、例えば、ジエチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシメタン、ジエトキシメタン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン、アニソール等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、2-メチル-2-プロパノール、メチルセロソルブ、エチルセロソルブ、i-プロピルセロソルブ、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、テトラクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、

トルエン、キシレン、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、*m*-ジクロロベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、テトラヒドロナフタレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等のエステル類、*N*，*N*-ジメチルホルムアミド、*N*，*N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類、1，3-ジメチルイミダゾリジノン、*N*，*N*，*N'*，*N'*-テトラメチル尿素等の尿素類、ピリジン、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリン、5-エチルー2-ピコリン等のピリジン類または水が挙げられる。これらを単独でまたは組合せて使用できる。

本発明の環化は幅広い温度域で行なうことができる。しかし反応試剤の使用量を含めた経済的な有利さを考慮する場合、好適な温度範囲は、通常50～400℃、特に100～300℃の範囲である。

本発明の環化における反応時間は、用いる試剤の量、濃度、反応温度等により異なるが、通常は0.1～20時間、特に0.5～10時間の範囲で終了するように反応条件を設定することが好ましい。

本発明の環化を行う形態としては、オートクレーブ等の加圧反応容器を用いることが好ましい。該反応は、回分式または連続式のいずれでも行うことができ、要求される基質の濃度、転化率、生産性等に基づいて選択することが可能である。

反応終了後、目的とするインドール誘導体は、必要により溶媒を留去し、続いて蒸留または再結晶することにより直接得ることができる。また、得られた粗生成物に水および水と混合しない溶媒を加えて十分に洗浄した後、有機層を蒸留、カラムクロマトグラフィー等の常法処理することにより精製・単離してインドール誘導体を得ることも可能である。

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1： 4-((*E*)-2-ニトロプロペン-1-イル)-1-フルオロベン

ゼンの製造

ニトロエタン 60 ml に 4-フルオロベンズアルデヒド 24.8 g (0.2 モル) およびベンジルアミン 4.2 g を加えて、還流条件下で 4 時間反応させた。反応後、過剰のニトロエタンを減圧下で留去回収し、残渣をエタノールを用いて再結晶して、24.5 g の 4-(2-ニトロプロペン-1-イル)-1-フルオロベンゼンを黄色結晶として得た。¹H-NMR スペクトル解析の結果、得られた生成物は E-体であることが確認された。収率：67%。

参考例 2：4-((Z)-2-ニトロプロペン-1-イル)-1-フルオロベンゼンの製造

参考例 1 で製造した 4-((E)-2-ニトロプロペン-1-イル)-1-フルオロベンゼン 14 g をアセトニトリル 100 ml に溶解した。該溶液に、窒素ガスを通じながら室温で高圧水銀灯にて光照射を 16 時間行った。反応液を減圧濃縮し、得られた E-体と Z-体との混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：ヘキサン＝2：1）で分離精製して、6.76 g の 4-((Z)-2-ニトロプロペン-1-イル)-1-フルオロベンゼンを得た。¹H-NMR スペクトル解析の結果、得られた生成物は Z-体を 99.6% 含むことが確認された。

参考例 3：(2-ニトロプロペン-1-イル)ベンゼンの製造

ニトロエタン 10 ml にベンズアルデヒド 2.65 g (0.025 モル) およびベンジルアミン 0.53 g を加えて、還流条件下で 8 時間反応させた。反応後、過剰のニトロエタンを減圧下で留去回収し、残渣をエタノールを用いて再結晶して、1.45 g の (2-ニトロプロペン-1-イル)ベンゼンを黄色結晶として得た。

参考例 4：1-(2-ニトロプロペン-1-イル)-4-メトキシベンゼンの製造

ニトロエタン 10 ml に 4-メトキシベンズアルデヒド 3.40 g (0.02

5モル) およびベンジルアミン0.53gを加えて、還流条件下で4時間反応させた。反応後、過剰のニトロエタンを減圧下で留去回収し、残渣をエタノールを用いて再結晶して、1.88gの1-(2-ニトロプロペン-1-イル)-4-メトキシベンゼンを黄色結晶として得た。

実施例 1 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

容量100mlのステンレス製オートクレーブに、開始材料としての1-フルオロ-4-(2-ニトロプロペン-1-イル)ベンゼン1.81g(10ミリモル)、触媒としてのオクタカルボニルニコバルト171mg(5.0モル%)および1,4-ジオキサン40mlを仕込み、その後1MPaの窒素で反応系内を5回置換した。続いて一酸化炭素ガスを4MPa圧入し、攪拌しながら昇温して、温度200℃で1時間反応させた。冷却後、反応液を取り出して分析を行なった結果、生成物として6-フルオロ-2-メチルインドールが30.5%の収率で得られたことが判明した。

実施例 2 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

容量100mlのステンレス製オートクレーブに、開始材料としての1-フルオロ-4-(2-ニトロプロペン-1-イル)ベンゼン1.81g(10ミリモル)、触媒としてのペンタカルボニル鉄79mg(4.0モル%)およびピリジン40mlを仕込み、その後1MPaの窒素で反応系内を5回置換した。続いて一酸化炭素ガスを4MPa圧入し、攪拌しながら昇温して、温度220℃で1時間反応させた。冷却後、反応液を取り出して分析を行なった結果、生成物として6-フルオロ-2-メチルインドールが42%の収率で得られたことが判明した。

実施例 3 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例 2において、触媒としてエニアカルボニル二鉄146mg(4.0モル%)を使用した以外は同様の操作を行ない、生成物として6-フルオロ-2-メチルインドールを39%の収率で得た。

実施例 4 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例 3 において、触媒としてドデカカルボニル三鉄 201 mg (4.0 モル%) を使用した以外は同様の操作を行ない、生成物として 6-フルオロ-2-メチルインドールを 38% の収率で得た。

実施例 5 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例 2 において、反応系に配位子として 1, 10-フェナントロリン 144 mg (8.0 モル%) を加えた以外は同様の操作を行い、生成物として 6-フルオロ-2-メチルインドールを 61% の収率で得た。

実施例 6 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例 2 において、反応系に配位子として 2, 2'-ビピリジル 125 mg (8.0 モル%) を加えた以外は同様の操作を行い、生成物として 6-フルオロ-2-メチルインドールを 48% の収率で得た。

実施例 7 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例 1 において、触媒としてドデカカルボニル三ルテニウム 256 mg (4.0 モル%)、および溶媒としてトルエン 40 ml を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として 6-フルオロ-2-メチルインドールを 26% の収率で得た。

実施例 8 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例 7 において、反応系に配位子として 1, 10-フェナントロリン 144 mg (8.0 モル%) を加え、溶媒として 1, 4-ジオキサン 40 ml を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として 6-フルオロ-2-メチルインドールを 58% の収率で得た。

実施例 9 : 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例 7 において、触媒としてヘキサデカカルボニル六ロジウム 213 mg (2.0 モル%) を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として 6-フルオロ-2-

ーメチルインドールを20%の収率で得た。

実施例10： 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例9において、触媒としてオクタカルボニルニコバルト137mg（4.0モル%）を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として6-フルオロ-2-メチルインドールを21%の収率で得た。

実施例11： 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例10において、溶媒としてピリジン40mlを使用した以外は同様の操作を行い、生成物として6-フルオロ-2-メチルインドールを29%の収率で得た。

実施例12： 4, 6-ジフルオロインドールの製造

実施例2において、開始材料として2, 4-ジフルオロ-1-（2-ニトロビニル）ベンゼン1.86g（10ミリモル）を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として4, 6-ジフルオロインドールを45%の収率で得た。

実施例13： 2-メチルインドールの製造

実施例2において、開始材料として（2-ニトロプロペン-1-イル）ベンゼン1.63g（10ミリモル）を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として2-メチルインドールを61%の収率で得た。

実施例14： 6-メトキシインドールの製造

実施例2において、開始材料として1-メトキシ-4-（2-ニトロビニル）ベンゼン1.79g（10ミリモル）を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として6-メトキシインドールを57%の収率で得た。

実施例15： 6-クロロ-2-メチルインドールの製造

実施例2において、開始材料として1-クロロ-4-（2-ニトロプロペン-

1-イル) ベンゼン 1. 98 g (10ミリモル) を使用した以外は同様の操作を行い、生成物として6-クロロ-2-メチルインドールを53%の収率で得た。

実施例 16～37

実施例 1 の操作に従い、表 1 に示す条件でインドール誘導体の製造を行った。但し、溶媒の量は全て 30 ml であり、表 1 中の記号は以下のものを表す。

I : 1-フルオロ-4-(2-ニトロプロペン-1-イル) ベンゼン 0. 543 g

II : 1-メチル-4-(2-ニトロプロペン-1-イル) ベンゼン 0. 532 g

III : (2-ニトロプロペン-1-イル) ベンゼン 0. 489 g

IV : 1-メトキシ-4-(2-ニトロプロペン-1-イル) ベンゼン 0. 580 g

V : 1-クロロ-4-(2-ニトロプロペン-1-イル) ベンゼン 0. 593 g

VI : 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-ブテン-1-イル) ベンゼン (E体) 0. 585 g

A : ペンタカルボニル鉄 23. 5 mg

B : シクロペンタジエニルジカルボニル鉄ダイマー 42. 5 mg

a : 1, 10-フェナントロリン 1 水和物 47. 6 mg

b : テトラメチルエチレンジアミン 27. 8 mg

c : マレイン酸メチルエステル 54. 7 mg

d : フマル酸メチルエステル 54. 7 mg

e : フェニルアセチレン 49. 0 mg

f : トリフェニルホスフィン 251. 8 mg

[表1]

実施例	開始材料	触媒	配位子	溶媒	温度 (°C)	CO 分圧 (MPa)	時間 (h)	収率 (%)
16	I	A	—	ピリジン	260	1.5	1	19
17	I	A	a	ピリジン	200	4.5	1	45
18	I	A	b	ピリジン	200	4.5	1	32
19	I	B	—	トルエン	120	3.0	5	47
20	I	B	—	トルエン	120	5.0	5	66
21	I	B	—	トルエン	120	7.0	5	77
22	I	B	—	トルエン	90	5.0	5	30
23	I	B	—	クロロベンゼン	150	5.0	5	54
24	I	B	—	1,4-ジオキサン	150	5.0	1	13
25	I	B	—	アニソール	150	5.0	3	67
26	I	B	—	N-メチルピロリドン	150	3.0	7	16
27	I	B	—	ピリジン	150	3.0	7	34
28	I	B	—	トルエン	150	5.0	5	24
29	I	B	c	トルエン	120	5.0	7	66
30	I	B	d	トルエン	120	5.0	7	66
31	I	B	e	トルエン	120	5.0	5	69
32	I	B	f	トルエン	120	5.0	1	46
33	II	B	—	トルエン	120	5.0	5	68
34	III	B	—	トルエン	150	5.0	3	38
35	IV	B	—	トルエン	150	5.0	7	41
36	V	B	—	トルエン	120	5.0	3	63
37	I *	B	—	トルエン	120	5.0	5	74
38	VI	B	—	トルエン	120	5.0	3	100

* : Z 体

なお、 R_1 および R_2 の少なくとも一方が炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基または置換フェニル基を表す場合も、開始材料を適宜変更することで同様にインドール誘導体を製造することができる。

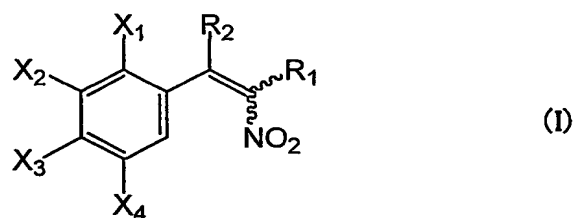
産業上の利用可能性

本発明の製造方法により、インドール誘導体が比較的穏和な反応条件で良好な収率で得られる。本発明の製造方法に従って製造されるインドール誘導体は、医薬品等、ファインケミカルズの間mediateとして重要な化合物群であるので、今後その利用がさらに期待できる。

請求の範囲

1. 少なくとも一方のオルト位が未置換のβ-ニトロスチレン誘導体を、還元条件下で環化することを特徴とする、インドール誘導体の製造方法。

2. 次式(I)

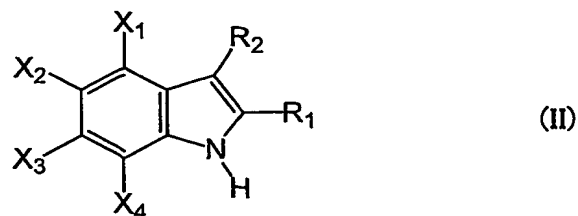


[式中、

R₁およびR₂は、各々独立して水素原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、または同一または相異なった1以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を表し、

該置換基は、ハロゲン原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択され、そして

X₁、X₂、X₃およびX₄は、各々独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基を表す。]で表されるβ-ニトロスチレン誘導体を、還元条件下で環化することを特徴とする、次式(II)



[式中、R₁、R₂、X₁、X₂、X₃およびX₄は、上記で定義されたものを表す。]で表されるインドール誘導体の製造方法。

3. 前記式中、X₂およびX₄は水素原子を表すことを特徴とする、請求項2

記載のインドール誘導体の製造方法。

4. 前記環化は、一酸化炭素含有ガス雰囲気下、周期表の第Ⅷ族原子を含む金属触媒を用いて行われることを特徴とする、請求項1ないし3のうちのいずれか一項に記載のインドール誘導体の製造方法。

5. 前記第Ⅷ族原子は、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウムおよび白金からなる群より選択されることを特徴とする、請求項4記載のインドール誘導体の製造方法。

6. 前記第Ⅷ族原子は、鉄、コバルト、ルテニウムおよびロジウムからなる群より選択されることを特徴とする、請求項5記載のインドール誘導体の製造方法。

7. 前記金属触媒は錯体触媒であることを特徴とする、請求項4ないし6のうちのいずれか一項に記載のインドール誘導体の製造方法。

8. 前記金属触媒に加えて、配位子を添加することを特徴とする、請求項4ないし7のうちのいずれか一項に記載のインドール誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/08, 209/10, 209/12, 209/18, 209/42, C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/08, 209/10, 209/12, 209/18, 209/42, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS REACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	J. Org. Chem., (1991), 56(2), pages 663 to 669	1-3 4-8
X Y	Heteroat. Chem., (1992), 3(3), pages 209 to 218	1-3 4-8
X Y	US 4595765 A (Bristol-Myers Co.), 17 June, 1986 (17.06.1986), & CA 1232911 A	1 4-8
X	Tetrahedron, (1987), 43(6), pages 1117 to 1122	1
X	Synthesis, (1990), (9), pages 801 to 802	1
X	Synthesis, (1993), (5), pages 793 to 796	1
X Y	J. Heterocycl. Chem., (1988), 25(4), pages 1155 to 1159	1 4-8
X Y	Chem. Pharm. Bull., (1985), 33(5), pages 2122 to 2128	1 4-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
20 February, 2002 (20.02.02)Date of mailing of the international search report
05 March, 2002 (05.03.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10969

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	J. Am. Chem. Soc., (1985), 107(25), pages 7618 to 7627	1 4-8
X Y	J. Heterocycl. Chem., (1980), 17(3), pages 563 to 569	1 4-8
X Y	J. Org. Chem., (1973), 38(17), pages 3004 to 3011	1 4-8
Y	J. Org. Chem., (1994), 59(12), pages 3375 to 3380	4-8
Y	J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1981), pages 82 to 83	4-8
A	EP 300614 A1 (SmithKline French Lab.), 25 January, 1989 (25.01.1989), & AU 8818119 A & JP 64-19065 A & NO 8802588 A & DK 8803347 A & FI 8802919 A & PT 87770 A & CN 1030076 A & ZA 8804334 A & US 4997954 A & IL 86736 A	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D209/08, 209/10, 209/12, 209/18, 209/42, C07B61/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D209/08, 209/10, 209/12, 209/18, 209/42, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J. Org. Chem., (1991), 56 (2), p. 663-9	1-3 4-8
X Y	Heteroat. Chem., (1992), 3 (3), p. 209-18	1-3 4-8
X Y	US 4595765 A (BRISTOL-MYERS CO.) 1986. 06. 17 & CA 1232911 A	1 4-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
20.02.02

国際調査報告の発送日
05.03.02

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
富永 保
電話番号 03-3581-1101 内線
4P 9159

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Tetrahedron, (1987), 43(6), p. 1117-22	1
X	Synthesis, (1990), (9), p. 801-2	1
X	Synthesis, (1993), (5), p. 793-6	1
X	J. Heterocycl. Chem., (1988), 25(4), p. 1155-9	1
Y		4-8
X	Chem. Pharm. Bull., (1985), 33(5), p. 2122-8	1
Y		4-8
X	J. Am. Chem. Soc., (1985), 107(25), p. 7618-27	1
Y		4-8
X	J. Heterocycl. Chem., (1980), 17(3), p. 563-9	1
Y		4-8
X	J. Org. Chem., (1973), 38(17), p. 3004-3011	1
Y		4-8
Y	J. Org. Chem., (1994), 59(12), p. 3375-80	4-8
Y	J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1981), p. 82-3	4-8
A	EP 300614 A1 (SMITH KLINE FRENCH LAB.) 1989.01.25 & AU 8818119 A & JP 64-19065 A & NO 8802588 A & DK 8803347 A & FI 8802919 A & PT 87770 A & CN 1030076 A & ZA 8804334 A & US 4997954 A & IL 86736 A	1-8